UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1972 — N°.....

FIÈVRE TYPHOIDE ET BACTRIM

A propos de 76 cas traités dans un service de Maladies Infectieuses du C.H.U. d'El-Kettar

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 3 Juin 1972

par

Mme Souhila TERKI née REGGABI

MEMBRES DU JURY

MM. A. AIT-KHALED	Professeur de clinique de maladies Infectieuses	PRESIDENT
B. KHATI	Professeur de clinique de pédiatrie et de puériculture	JUGES
M. DRIF	Professeur de clinique de Médecine Expérimentale	
J.P. GRANGAUD	Maitre de Conférence Agrégé (Pédiatrie et Puériculture)	

INVITÉ D'HONNEUR

B. MERED	Microbiologiste à l'Institut Pasteur d'Algérie

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547006_0016

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1972 — N°.....

FIÈVRE TYPHOIDE ET BACTRIM

A propos de 76 cas traités dans un service de Maladies Infectieuses du C.H.U. d'El-Kettar

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 3 Juin 1972

par

Mme Souhila TERKI née REGGABI

MEMBRES DU JURY

MM. A. AIT-KHALED	Professeur de clinique de maladies Infectieuses	PRESIDENT
B. KHATI	Professeur de clinique de pédiatrie et de puériculture	JUGES
M. DRIF	Professeur de clinique de Médecine Expérimentale	
J.P. GRANGAUD	Maitre de Conférence Agrégé (Pédiatrie et Puériculture)	

INVITÉ D'HONNEUR

B. MERED	Microbiologiste à l'Institut Pasteur d'Algérie

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

S RM NT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

JE DEDIE CETTE THESE

A la mémoire de mon Père

A ma Mère
qui a consenti de grands sacrifices pour nous.

A mon Mari
dont les conseils et l'aide m'ont été très précieux.

A ma Grand-mère
avec toute mon affection.

A ma fille
qui fait ma joie.

A mes Frères, mes Soeurs et mes Cousins

A mes Tantes et mes Oncles

A tous les miens

A tous mes Amis, et en particulier à

mes Amies de promotion et au

Docteur MESSAOUDI.

NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur AIT-KHALED,

qui nous a permis, par son enseignement éclairé à la Clinique d'El-Kettar, de faire l'acquisition de précieuses connaissances dans le domaine des maladies infectieuses ;

qui nous a infiniment honorée en nous confiant ce travail ;

qui ne nous a épargné ni son temps, ni sa patience, ni ses judicieux conseils.

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements et de toute notre gratitude.

A NOS JUGES ,

- Notre Maître, Monsieur le Professeur KHATI,

qui nous a donné la possibilité, tout au long d'un stage à la Clinique des Maladies Infantiles, d'apprécier sa haute compétence et sa bienveillance infinie ;

qui nous honore en acceptant de juger notre travail.

Qu'il soit remercié.

- Notre Maître, Monsieur le Professeur Agrégé DRIL,

dans le service duquel nous n'avons pas eu l'honneur d'effectuer un stage ;
qui a consenti avec une grande gentillesse de figurer au jury de notre thèse.

Nous l'en remercions.

- Notre Maître, Monsieur le Professeur Agrégé,

GRANGAUD

qui nous a dispensé un enseignement éminemment profitable, à la Faculté ;

qui a bien voulu être l'un des juges de ce travail.

Nous lui adressons, pour tout, nos vifs remerciements.

- Notre Maître, Monsieur le Professeur Agrégé [illegible]

[illegible]

qui a mis à notre disposition sa grande expérience ;

qui nous a ouvert les portes de l'Institut Pasteur.

Notre gratitude lui est acquise.

JE DEDIE EGALEMENT CETTE THESE A

- Notre Maître, Monsieur le Professeur Agrégé

AIT-OUYAHIA,

qui, aussi bien à la Faculté qu'à l'hôpital, allie la compétence au sens de l'humain.

qu'il veuille bien recevoir l'expression de toute notre reconnaissance.

- Aux docteurs

Mademoiselle RAHAL

et Monsieur [illegible]RED , de l'Institut Pasteur,

dont le concours précieux nous a

permis de mener à bien cette tâche ;

Nous les remercions infiniment.

- [illegible] MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECIN

- [illegible] MAITRES DES HOPITAUX

en témoignage de notre reconnaissance.

- P L A N -

- INTRODUCTION
- HISTORIQUE
- MATERIEL D'ETUDE
- METHODE D'INVESTIGATION
- ETUDE CLINIQUE
- ETUDE BIOLOGIQUE
- ETUDE THERAPEUTIQUE
- CONCLUSIONS

I N T R O D U C T I O N

Depuis l'avènement du chloramphénicol, de nombreux autres antibiotiques ont été successivement préconisés dans le traitement de cette affection, en particulier les oligosaccharides et les pénicillines semi synthétiques à large spectre.

A propos de l'ampicilline, voici ce qu'écrit M. JANBON "... elle parait devoir rejoindre ses prédécesseurs (tétracyclines, streptomycine et apparentés, synnematine, colistine) comme elle doués cependant d'une activité in vitro parfois très grande sur les salmonelles".

Actuellement, le chloramphénicol semble constituer le traitement quasi spécifique de la fièvre typhoïde.

Cependant, un nouveau médicament, association de triméthoprime et de sulfaméthoxazole, commercialisé par les laboratoires Roche sous le nom de BACTRIM, a fait l'objet, dans divers pays, de nombreux essais thérapeutiques dans la fièvre typhoïde.

Le but de ce travail est de rapporter notre expérience sur le traitement des fièvres typhoïdes par le BACTRIM.

H I S T O R I Q U E

I - ETAPE ANATOMO-CLINIQUE -

II - ETAPE DE LA RECHERCHE ETIOLOGIQUE ET PHYSIOPATOLOGIQUE -

III - ETAPE THERAPEUTIQUE -

H I S T O R I Q U E

La connaissance des fièvres typhoïdes s'est faite progressivement par étapes.

1- Les acquisitions cliniques et anatomiques ont évolué assez rapidement pour prendre un caractère définitif en 1834 avec CHOMEL qui donne le nom de "Fièvre Typhoïde" à cette affection.

2- Les étapes étiologiques et physiopathologiques ont progressé plus lentement et la connaissance du mécanisme de la maladie a été beaucoup plus tardive (1930).

3- L'étape thérapeutique ne s'est ouverte qu'en 1947 avec la découverte du chloramphénicol par BURCKHOLDER.

I - ETAPE ANATOMO-CLINIQUE :

Plusieurs descriptions purement cliniques des divers aspects de la maladie ont été faites dès la fin du dix-huitième siècle.

La première corrélation anatomo-clinique est due à PROST (1804) qui note l'existence d'ulcérations intestinales.

BRETONNEAU a ensuite repris la description de la maladie et a précisé que les lésions caractéristiques de l'intestin grêle consistaient en l'atteinte des plaques de Peyer et des ganglions mésentériques.

C'est enfin LOUIS qui a réalisé en 1829 la synthèse anatomo-clinique de cette maladie.

II - PLACE DE LA RECHERCHE ETIOLOGIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE

1 - Etiologie :

Cette étape a débuté en 1880 avec EBERTH qui a isolé le germe "Bacillus Typhosus".

GAFFKY en a précisé les principaux caractères biologiques en 1883.

Mais, bien que la spécificité du germe ait été dès lors confirmée, le diagnostic de la maladie est resté aléatoire.

La mise en évidence des anticorps dans le sérum des malades par le séro-diagnostic, preuve indirecte de la maladie, est mise au point en 1896 par WIDAL ; la technique, par la suite, a été modifiée par FELIX.

C'est quelques années plus tard (1900), en introduisant l'hémoculture, que SCHOTTMULLER a permis un diagnostic direct et précoce (dès le premier septenaire) de l'affe-

tion.

2 - Epidémiologie et prophylaxie :

Cette étape a évolué parallèlement à l'étape de la recherche étiologique.

Elle est caractérisée : - d'une part, par la découverte des porteurs sains et la compréhension des mécanismes de transmission de la maladie ,

- d'autre part, par la mise au point de la vaccination préventive (T.A.B) par WIDAL et CHANTEMESSE (1888-1892).

3 - Physiopathologie :

Le mécanisme physiopathologique de la fièvre typhoïde a été élucidé grâce aux remarquables travaux de BAILLY et de son élève TARDIEU qui mirent en exergue le rôle de l'endotoxine typhoïdique : plus qu'une septicémie, la fièvre typhoïde est surtout une toxi-infection.

III - ETAPE THERAPEUTIQUE :

Pendant longtemps, le seul traitement des fièvres typhoïdes a consisté en un régime hygiéno-diététique sévère.

Bien que ces règles hygiéno-diététiques - faites traditionnelles - aient été reconsidérées, il n'en demeure pas moins que la diététique continue à constituer un élément non négligeable dans le traitement des fièvres typhoïdes.

L'étape"thérapeutique active" s'est ouverte en 1948 avec la découverte du chloramphénicol par BURCKHOLDER, EHRLICH

et [illegible]FB.

1 - Le chloramphénicol :

Bien que son activité in vitro sur le bacille d'Eberth ne soit pas supérieure à celle des autres antibiotiques, son importante concentration in vivo dans la lymphe et les ganglions, deux fois supérieure au taux sanguin, a fait du chloramphénicol le traitement quasi spécifique de la fièvre typhoïde.

Même si seule l'administration per os permet d'obtenir des taux lymphatiques élevés, l'existence d'une forme injectable - l'hémisuccinate de chloramphénicol ou Solnicol - a été d'un apport pratique non négligeable en ce sens que le Solnicol, malgré des concentrations faibles au niveau des chylifères, reste la seule ressource dans les cas de fièvre typhoïde grave où les troubles de la conscience sont tels qu'ils excluent l'administration d'un quelconque produit par voie buccale.

Le côté bénéfique de cette médication étant considéré, nous rappellerons toutefois que son administration - à cause de la présence d'un radical nitrobenzène dans sa molécule - n'est pas exempte d'accidents, ce qui a fait dire à M. JANBON que"l'efficacité du chloramphénicol a des limites qu'il convient de connaître..." (2). Car, bien qu'exceptionnels (de l'ordre de 1/10000 à 1/20000 pour J. Bernard en 1956 ; et 1/200000 à 1/500000 pour Tils en 1960) ( ) les accidents sanguins à type de leucopénie et plus précisément d'agranulo-

cytose, dus à la " myelo-nocivité " (4) du produit, sont encore rencontrés.

Quant aux accidents de lyse microbienne, ils ont pratiquement disparu depuis l'utilisation du chloramphénicol non plus à doses massives (doses de charge) mais à doses progressivement croissantes.

Nous rappelons que la posologie actuelle dans notre service est de :

- I,5 grammes par jour chez l'adulte en trois prises à huit heures d'intervalle. Exception faite des formes sévères où la crainte des accidents de lyse microbienne fait administrer cette dose de façon progressive ou davantage fractionnée, la dose de I,5 grammes est administrée d'emblée, soit dès le premier jour du traitement.

- Chez l'enfant, la dose quotidienne est de 50 centigrammes par kilo de poids, sans toutefois dépasser 0,75 grammes par jour chez les enfants âgés de moins de dix ans.

Le Solnicol est utilisé à des doses identiques et pendant la même durée, soit 21 jours en moyenne.

2 - Le Thiamphénicol :

Dérivé du chloramphénicol par remplacement de NO2 en para par un radical méthyllsulfone, il a par là même une toxicité moindre.

Cependant, même si au cours de différentes expérimen-

tations (dont une en I95I dans le service de M. JANBON)(5) aucun accident grave n'a été observé - ce qui porterait à dire du thiamphénicol qu'il est d'un maniement commode et d'une sécurité d'emploi non négligeable -, il n'en demeure pas moins que ce produit peut aggraver une leucopénie préexistante (ce qui n'est pas rare en cas de fièvre typhoïde). Ceci oblige donc à une surveillance hématologique constante.

La posologie usuelle, dans les rares cas où ce produit a été utilisé, a été de 2 grammes par jour en 4 prises (6).

3 - L'ampicilline :

C'est un antibiotique à large spectre et à activité bactériologique excellente. Cependant, il semble que les résultats thérapeutiques obtenus n'aient pas réussi à emporter la conviction.

Ainsi, chez 28 typhiques traités par cet antibiotique (à la dose de 75 milligrammes par kilo de poids et par jour) par Marzullo et collaborateurs, les résultats ont été inconstants (7).

De même, à l'issue d'une expérimentation dans le service du professeur A. Aït-Khaled en I964-I965 (8), il s'est avéré que seul un malade sur quatre répondait favorablement au traitement par l'ampicilline à la dose de 4 grammes par jour.

Ceci a été confirmé par les résultats de l'Institut

Pasteur d'Alger (Rapport sur l'antibiothérapie présenté par la Société Algérienne de Médecine au premier Congrès Maghrébin qui s'est tenu à Casablanca). En effet, l'Institut Pasteur d'Alger a conclu que 27,6 % des souches de salmonella typhi et paratyphi sont résistants à l'ampicilline.

Pour J. Frottier : "l'efficacité clinique est satisfaisante " (3). Cet auteur estime que " l'emploi de l'ampicilline parait s'imposer dans les leucopénies importantes, sensibilisation du sujet ou résistance du germe au chloramphénicol ".

M. Janbon n'est pas de cet avis. Pour lui, " l'ampicilline parait devoir rejoindre ses prédécesseurs...".

MATERIEL D'ETUDE

I - LES MALADES -

II - LE MEDICAMENT -

A T E R I E L D ' E T U D E

I - LES MALADES :

Notre étude a porté sur 76 cas de fièvre typhoïde à bacille d'Eberth hospitalisés et traités par BACTRIM dans le service du professeur A. Aït-Khaled - Clinique des Maladies Infectieuses , El-Kettar - au cours de l'année 1971.

Ce nombre ne représente que le quart des 300 malades hospitalisés dans le service au cours de cette année.

Sont admis dans le service :

- l'ensemble des adultes du sexe masculin hospitalisés à la Clinique des Maladies Infectieuses d'El-Kettar ;

- la majeure partie des adultes du sexe féminin ;

- une partie des enfants des deux sexes, âgés de plus de 5 ans ;

- exceptionnellement des enfants âgés

de moins de 5 ans.

Tous les malades soumis au traitement par BACTRIM présentaient une forme commune de la fièvre typhoïde, pour deux raisons principales :

1- d'une part, la présentation du BACTRIM uniquement sous forme de comprimés interdit son administration aux sujets dont les troubles de la conscience sont importants, dont le tuphos confine au coma, ou chez les malades qui présentent des vomissements. Chez ces malades le traitement per os est délicat.

2- d'autre part, ce produit étant nouveau, nous n'avons pas voulu l'utiliser - tout au moins au début de notre expérimentation - dans les formes sévères de la fièvre typhoïde.

Par ailleurs, l'indisponibilité du médicament à certaines périodes a été pour nous une contrainte supplémentaire

En dehors de ces critères, les malades n'ont été l'objet d'aucun choix particulier et constituent , dans le cadre des formes communes de l'affection, un échantillonnage valable des fièvres typhoïdes hospitalisées dans le service.

II - [illegible] :

1 - Etude pharmacologique :

Nouvelle médication antibactérienne, le B ACTRIM

est l'association d'un sulfamide semi-retard, le Sulfaméthoxazole (Gantanol), et d'un antifolinique, le Triméthoprime.

Le sulfamide incorporé dans le produit est dosé à 400 mg par comprimé.

L'antifolinique est dosé à 80 mg par comprimé.

" L'action bactéricide de cette association est due à un double blocage enzymatique. Le sulfamide inhibe la synthétase de l'acide déhydrofolique. L'antifolinique inhibe la réductase de cet acide. La synergie de ces deux composants se comprend d'autant plus que leur double blocage enzymatique se fait sur la même chaîne métabolique et que leur demi-vie plasmatique est également de douze heures (fig.1) " (10).

2 - Présentation :

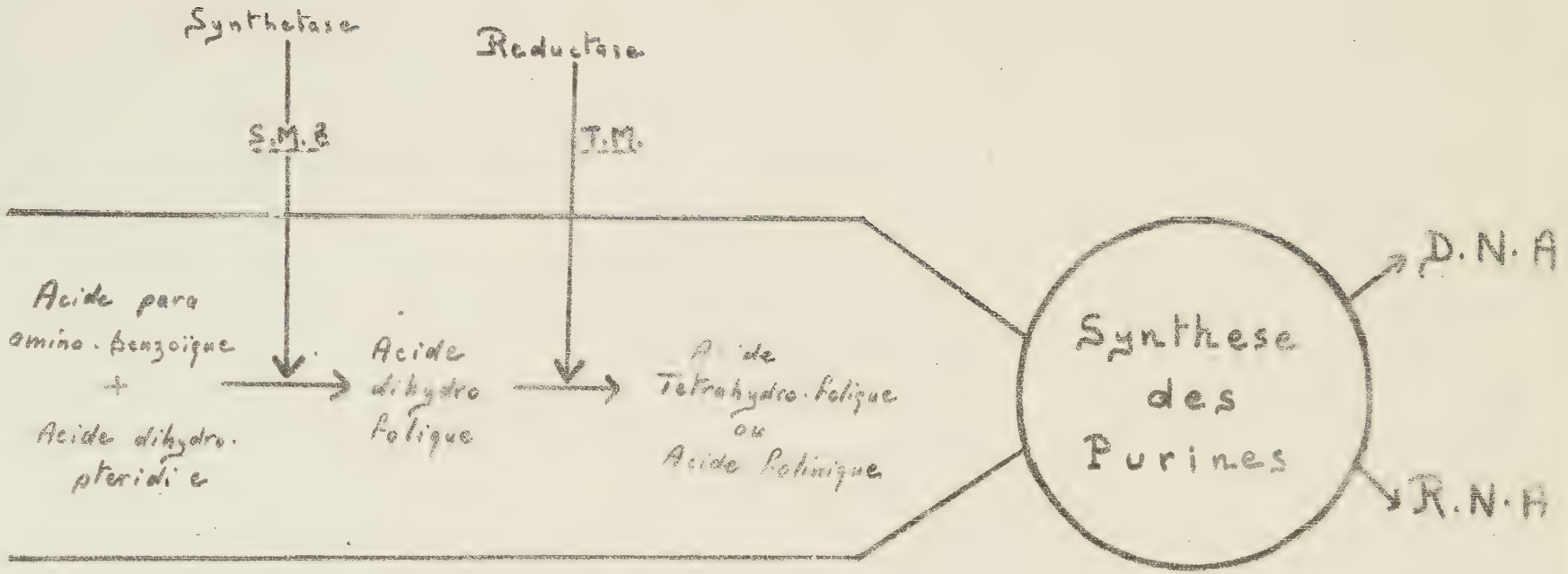
Ce médicament ne peut être administré que par voie orale.

Il se présente sous forme de :

- comprimés pour adultes dosés à 80 de Triméthoprime et 400 mg de Sulfaméthoxazole.
- comprimés pour enfants dosés à 20 de Triméthoprime et 100 mg de Sulfaméthoxazole.
- sirop pour enfants dosé à 40 mg de Triméthoprime et 200 mg de Sulfaméthoxazole pour 5 ml (une cuillerée à café).

3 - Posologie :

Chez l'adulte, la posologie est de 2 comprimés de


Synthetase
Reductase
S.M.B
T.M.
Acide para amino. benzoïque
+
Acide dihydro. pteridine
Acide dihydro folique
Acide Tetrahydro. folique ou Acide folinique
Synthese des Purines
D.N.A
R.N.A

I . . N S T A T I S T I Q U E

. . REPARTITION SELON L'AGE

. . REPARTITION SELON LE SEXE

. REPARTITION SELON LA DATE D'HOSPITALISATION

[illegible]

- RÉPARTITION SELON L'AGE :(Cf. T. I)

Selon l'âge, les malades de notre série se répartissent ainsi :

- 24 malades âgés de moins de I5 ans, soit 3I,5% de la [illegible]té ;
- 42 malades âgés de I6 à 30 ans, soit 55% ;
- I0 malades âgés de plus de 30 ans, soit I3,5%.

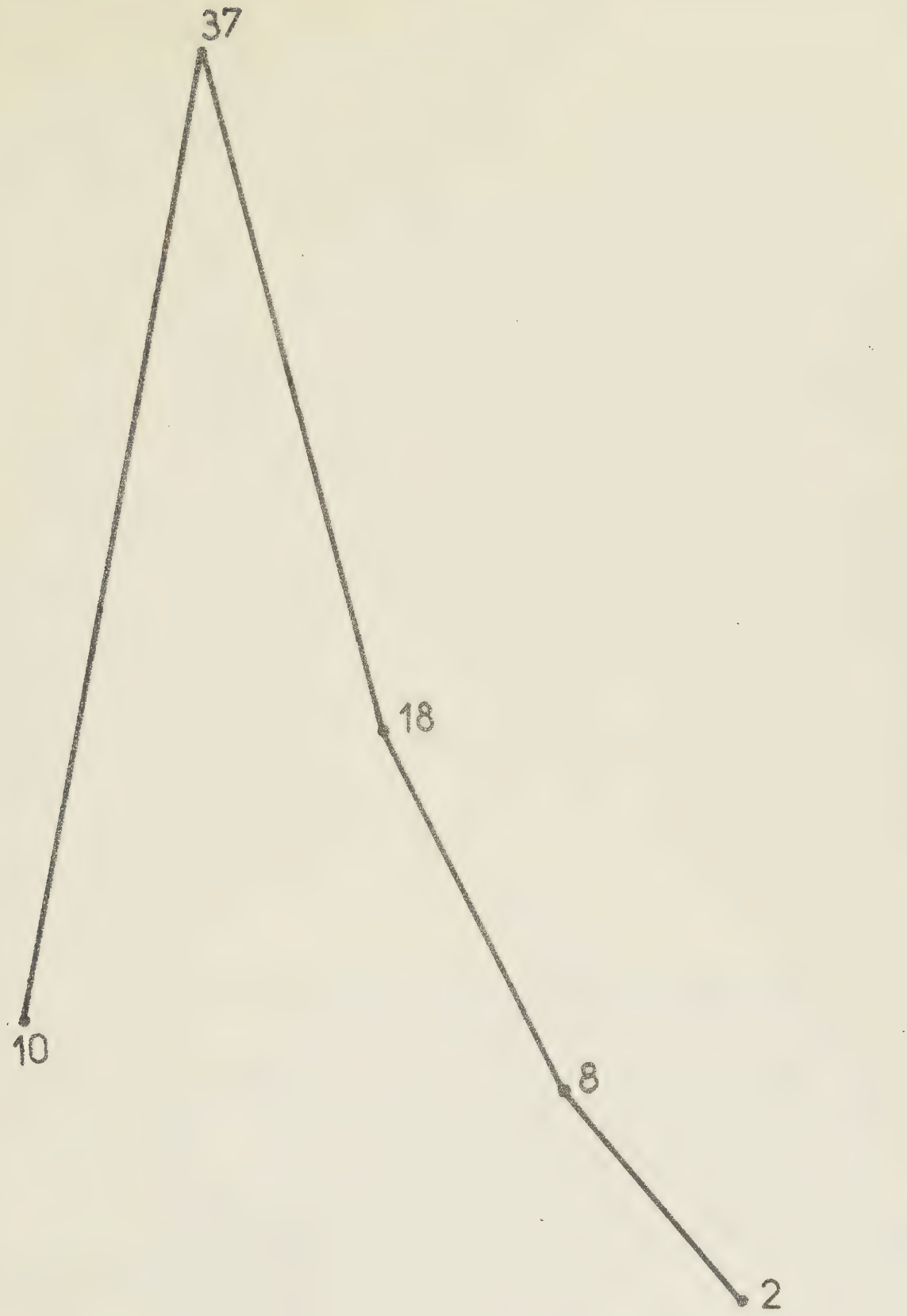
Le tableau I montre que la fièvre typhoïde sévit particulièrement dans la tranche d'âge de I0 à 30 ans, et la courbe des âges (cf. courbe I) montre un pic entre I0 et 20 ans.

Mais d ns notre service ne sont hospitalisés que les enfants de plus de 5 ans et les adultes.

AGE

AGE	NOMBRE	POURCENTAGE
0 _ 5 ans	0	0
6 _ 10 ans	10	13
11 _ 15 ans	14	18,2
16 _ 20 ans	23	29,9
21 _ 30 ans	18	23,4
31 _ 40 ans	8	10,4
> 40 ans	2	2,6

NOMBRE DE CAS



COURBE DES AGES

COURBE I

II - RÉPARTITION SELON LE SEXE : (Cf. T. II)

Parmi les 76 cas, nous comptons :

- 49 sujets du sexe masculin, soit 64 % ;
- 27 sujets du sexe féminin, soit 36 %.

Ainsi les sujets du sexe masculin prédominent nettement puisqu'ils représentent près des deux tiers de la totalité de nos malades.

Cette notion est classique et ces chiffres rejoignent ceux rapportés par Coriel dans sa thèse qui a porté sur l'étude de 433 cas de fièvre typhoïde répartis sur trois ans.

Cette nette prédominance du sexe masculin s'explique peut-être aussi par le recrutement particulier du service : notre service n'ayant admet la totalité des sujets du sexe masculin hospitalisés à El-Kettar, les malades du sexe féminin ont la possibilité d'être hospitalisées dans un autre service.

III - RÉPARTITION SELON LE MOIS D'HOSPITALISATION :

La courbe I (cas hospitalisés) montre la répartition de nos malades de notre série selon la date d'hospitalisation.

Les premiers cas ont été hospitalisés en mai 1971, les derniers cas en décembre 1971.

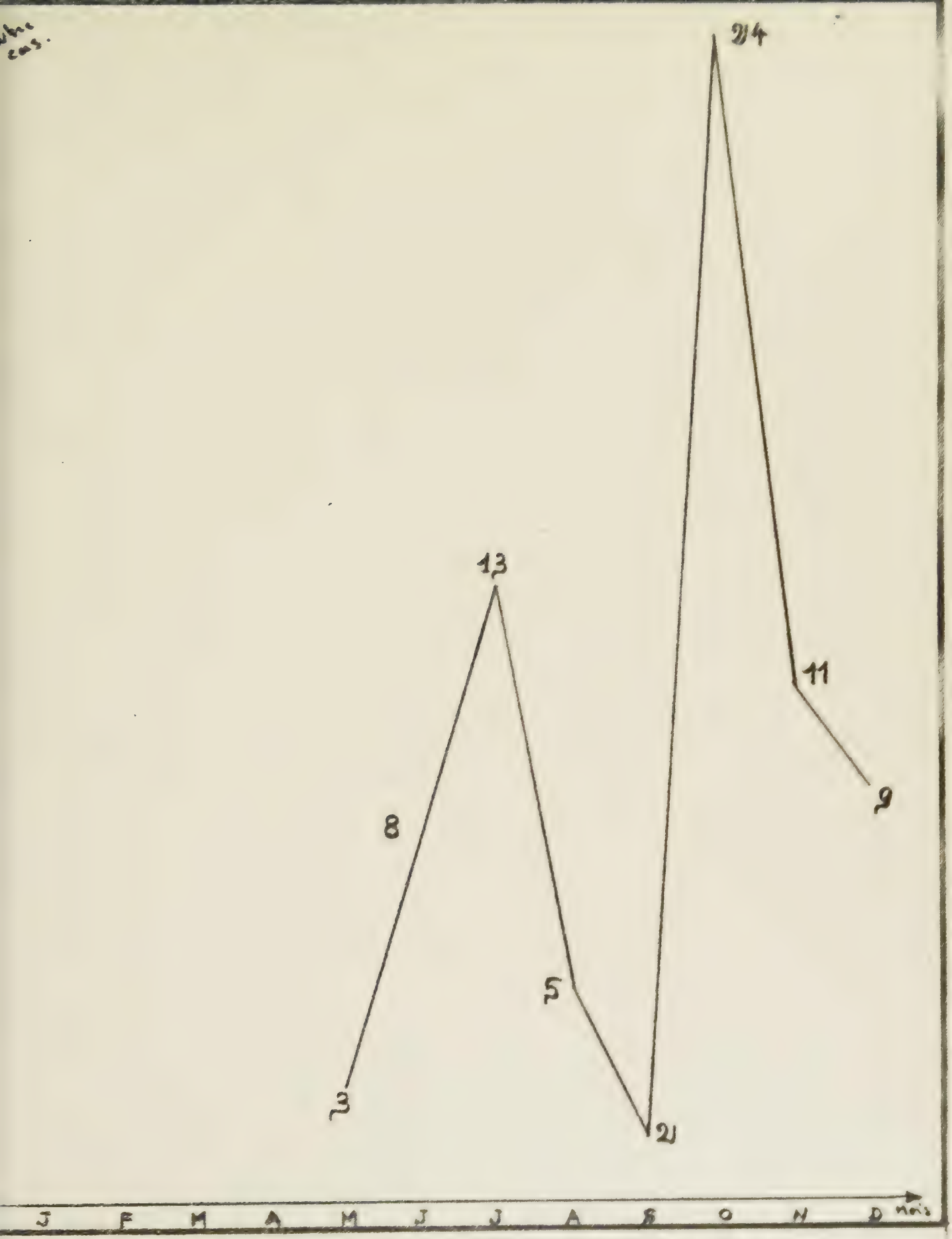
Cette courbe montre deux pics importants en juillet et [illegible].

Cette répartition ne correspond absolument pas à la

SEXE

	NOMBRE	POURCENTAGE
HOMMES	49	64 %
FEMMES	27	36 %
TOTAL	76	100 %

TABLEAU II

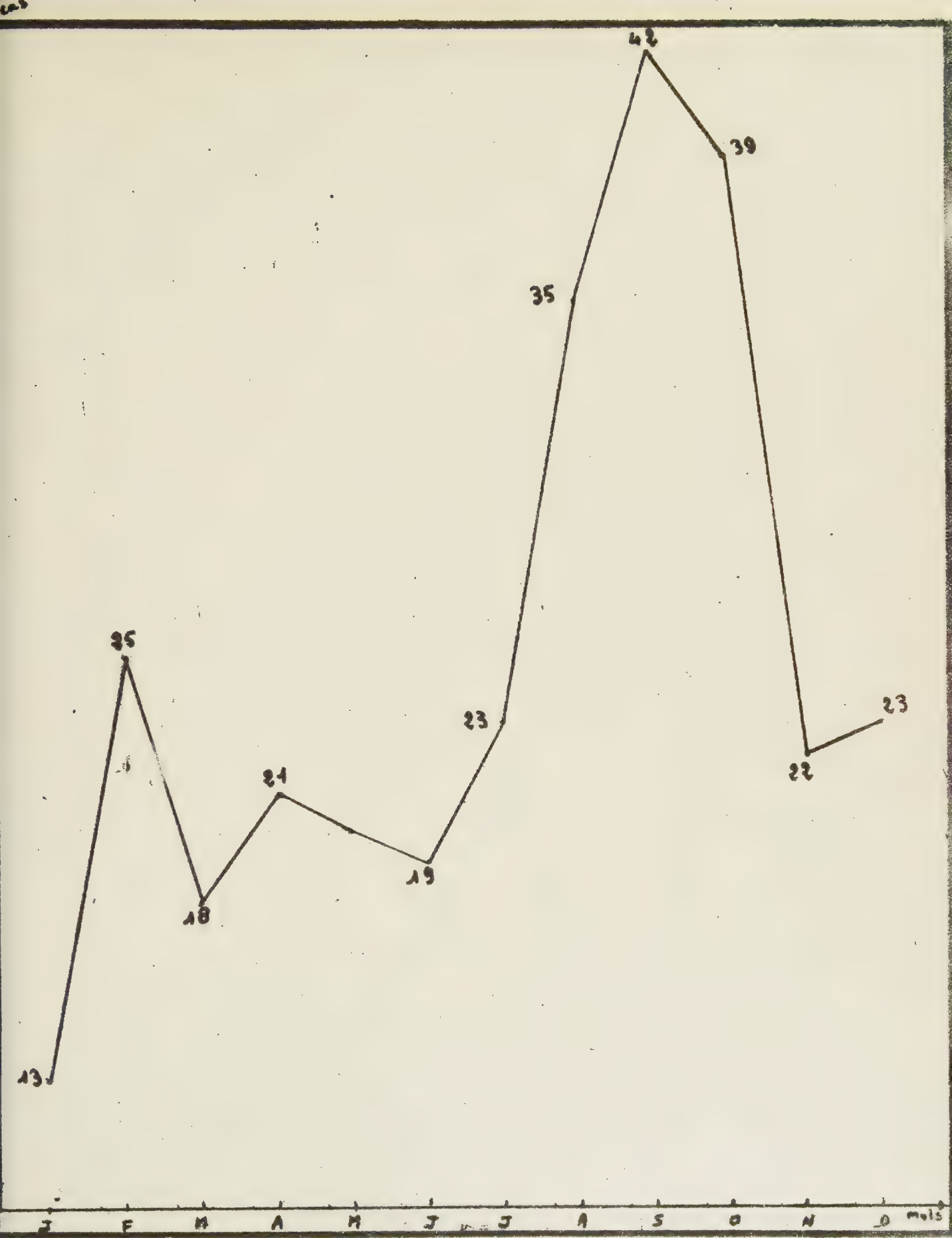


Courbe II : Repartition selon la date d'hospitalisation

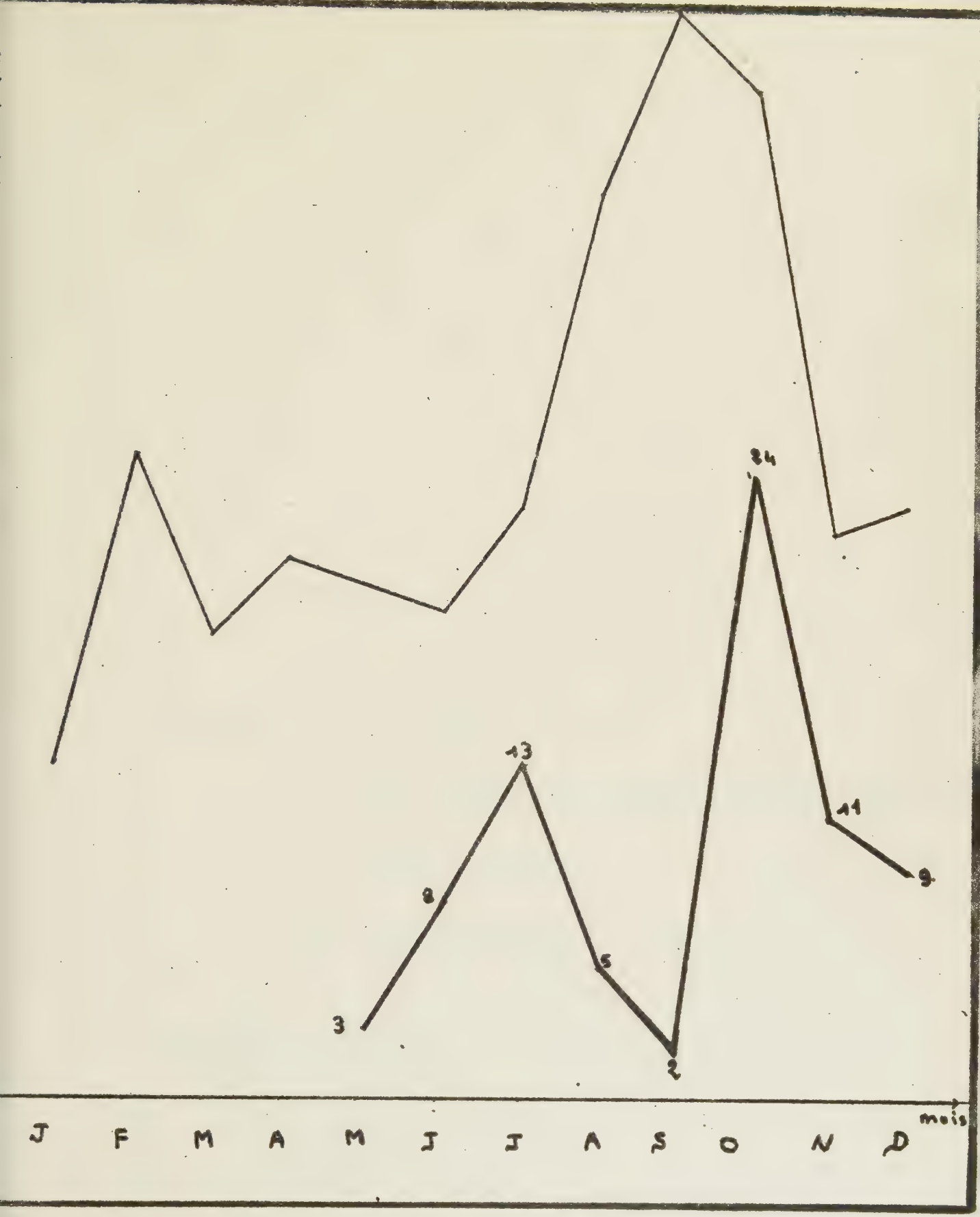
nos 76 cas

réalité épidémiologique du pays, mais uniquement à la sensibilité du médicament en expérimentation.

En effet, cette courbe ne rappelle en rien celle de l'ensemble des fièvres typhoïdes hospitalisées dans le service pendant l'année 1971, qui est une courbe pratiquement classique avec un état endémique et un pic important pendant la saison chaude, soient les mois d'août, septembre et octobre. (cf. courbes III et IV).



Courbe II Repartition selon la date d'Hospitalisation des 300 cas de l'année 1971.



Courbe VI : Repartition selon la date d'Hospitalisation

C. I et II.

B I L A N C L I N I Q U E

ANALYSE CLINIQUE DES 76 CAS :

I - STADE D'EVOLUTION AU MOMENT DE L'H OSPITALISATIO

II - PERIODE DE DEBUT.

III - PERIODE D'ETAT.

EVOLUTION CLINIQUE.

[illegible]

Dans tous les cas, il s'est agi d'une forme commune de fièvre typoïde, et ceci pour les raisons que nous avons déjà évoquées ; à savoir que :

- le [illegible] étant un produit nouveau pour nous, nous ne nous sommes pas hasardés à l'utiliser chez des sujets qui présentaient une forme sévère de la maladie ;

- par ailleurs, comme ce produit n'existe que sous forme de comprimés, il était, par conséquent, exclu de l'administrer aux malades qui ne pouvaient recevoir une médication orale.

[illegible]

[illegible]

Dans notre série (cf. tableau III bis) :

- 3,5 % des malades ont été hospitalisés au cours du premier septenaire de la maladie ;

DATE D HOSPITALISATION

	NOMBRE	POURCENT.
1° SEPTENAIRE	30	39,5%
2° SEPTENAIRE	24	31,5%
3° SEPTENAIRE	22	29%
TOTAL	76	100%

Tableau III bis

- 31,5 % au cours du second septenaire;
- 29 % au cours du troisième septenaire.

La plupart des malades sont hospitalisés au delà du premier septenaire. Il est, par ailleurs, à préciser que la presque totalité des malades hospitalisés au premier septenaire le sont à la fin de cette période, vers le cinquième le sixième jour de la maladie.

II - [illegible] DE DEBUT : premier septenaire.

L'anamnèse des malades de notre série a montré que les signes les plus fidèles ont été :

- la fièvre,
- l'asthénie,
- l'anorexie,
- les céphalées.

Cette période de début est caractérisée par :

- des signes généraux,
- des signes fonctionnels,
- et, plus rarement, divers autres signes.

A - Les signes généraux (cf. tableau IV).

1/ La fièvre :

La fièvre apparait comme l'un des signes les plus fidèles. Elle a été, en effet, retrouvée dans 93 % des cas.

DEBUT : signes généraux

	NOMBRE	POURCENTAGE
Fièvre.	71	92,5
Asthénie	46	60
Anorexie	35	45,5
Torpeur.	10	13
Insomnie	11	14,3
Frissons	16	208
Sueurs	6	7,8
Arthralgie.	10	13

Tableau IV

Dans la majorité des cas, elle a même été le signe essentiel qui a poussé le malade à consulter.

D'installation rarement rapide, mais le plus souvent progressive, elle s'accompagnait de sueurs profuses (dans 7,[illegible] des cas), de frissons (dans 20,8 % des cas), d'arthralgies (dans [illegible] % des cas).

2/ L'asthénie :

Souvent très importante, l'asthénie est retrouvée chez 46 de nos malades (60 % de la totalité de nos cas).

3/ L'anorexie

L'anorexie est présente chez 35 de nos malades (45,[illegible]

4/ La torpeur

[illegible], la torpeur n'est signalée que chez [illegible] %.

5/ L'insomnie :

Seuls II de nos malades se sont plaints de troubles du sommeil à type d'insomnie nocturne, au cours de cette période d'état.

B - Les signes fonctionnels (cf. tableau V).

1/ Les céphalées :

Retrouvées dans 78 % des cas, les céphalées constituent incontestablement le signe fonctionnel le plus constant [illegible].

Dans un certain nombre de cas (I7 cas), ces céphalées

DEBUT : signes fonctionnels

	NOMBRE	POURCENTAGE
Céphalées	60	78
Verrises.	17	22
Epistaxis	18	23,5
Constipation	25	19,5
Diarrhée	33	43
Douleurs Abdominales	18	23,4
Vomissements	26	33 8

Tableau V

sont accompagnées de vertiges.

2/ Les troubles digestifs :

- Douleurs abdominales et vomissements sont rencontrés chez près de 20 % des sujets.

- Les troubles du transit sont représentés dans 20 % des cas par une constipation opiniâtre ; la diarrhée qui est considérée classiquement comme un signe caractéristique de la période d'état est par contre retrouvée plus fréquemment, soit dans 43 % des cas.

3/ Les épistaxis :

Seuls I8 de nos malades ont signalé des épistaxis antérieures à leur hospitalisation.

Signe classique d'orientation diagnostique, les épistaxis sont cependant un signe peu fidèle.

III - PERIODE D'ETAT : deuxième septenaire.

La plupart de nos malades ont été hospitalisés à cette période.

A ce stade, le tableau clinique était toujours très évocateur ; il se résumait en :

- un syndrome septicémique;
- un syndrome toxémique;
- un syndrome digestif;
- des signes divers.

Il nous faut rappeler ici que seules les formes com-

munes de l'affection ont été soumises au traitement par [illegible]-TRIM.

A - Le syndrome septicémique (cf. tableau VI).

1/ La fièvre :

Tout comme au stade initial, la fièvre a été rencontrée chez [illegible] nos malades, soit 92,5 % de la totalité de nos cas.

Le plus souvent, il s'est agi d'une hyperthermie en plateau, généralement très élevée.

Notons que 5 malades étaient d'emblée apyrétiques.

2/ La splénomégalie :

La splénomégalie a été un signe quasi constant, puisqu'elle a été notée dans 73 % des cas. Le plus souvent, il s'est agi d'une rate légèrement augmentée de volume ; dans les cas où les sujets ont présenté une splénomégalie de trois travers de doigt et plus, la rate était congestive et douloureuse à la palpation.

B - Le syndrome toxémique (cf. tableau VII).

1/ Le [illegible] :

Ce signe qui traduit l'atteinte encéphalique par l'endotoxine typhique se manifeste comme une asthénie qui va aller de la simple lassitude à l'adynamie, ou même à la stupeur ; le malade apparait alors somnolent et parfois même délirant.

ETAT

syndrome septicémique

	NOMBRE	POURCENTAGE
Température élevée	71	92,3
Apyrexie	5	7,7
Splénomegalie	56	72,8

Tableau VI

ETAT

syndrome toxémique

	NOMBRE	POURCENTAGE
Typhos	25	32,5
T.R.L	13	16,9
Dissociation du TT	62	80,5
Hypotension artérielle	25	33,8
Assourdissement des BDC	3	3,9

Tableau VII

Classiquement, ces troubles nerveux dominent la scène clinique à la période d'état.

En fait, cette atteinte encéphalique n'a concerné que 25 de nos malades, soit 32,5 %, qui présentaient un léger tuphos lors de leur admission dans notre service. Nous rappelons que les formes graves avec tuphos profond n'ont pas été soumises au BACTRIM, la voie endoveineuse constituant dans ces cas la meilleure voie d'administration.

2/ Les taches rosées lenticulaires :

Petites macules rose pâle, de 2 à 3 mm de diamètre, s'effaçant totalement à la pression, peu nombreuses, siégeant le plus fréquemment au niveau de la paroi abdominal et, plus rarement, au niveau des flancs, des lombes, de la racine des cuisses et de la base du thorax, ces taches rosées sont inconstantes.

Leur découverte permet d'affirmer le diagnostic de fièvre typhoïde.

Les taches rosées lenticulaires ont été retrouvées chez 13 de nos malades, soit dans 17 % des cas.

Pour les classiques, ces taches, bien qu'inconstantes, se retrouvent dans 40 à 60 % des cas.

Il faut signaler que ces taches rosées lenticulaires sont parfois difficiles à retrouver et nécessitent une recherche systématique qui n'a pas toujours été réalisée chez les malades de notre série.

3/ L'atteinte cardio-vasculaire :

Cliniquement, cette atteinte se traduit :

- essentiellement par une hypotension artérielle, une dissociation du pouls avec la température ;
- parfois, par une atteinte myocardique plus ou moins marquée.

a) L'hypotension artérielle :

Le plus souvent modérée, l'hypotension artérielle a été sévère dans 3 cas où la maxima était à 7 à l'appareil de Vaquez.

Au total, 25 de nos malades ont présenté ce signe, soit 34 % de l'ensemble de nos cas.

b) La dissociation du pouls et de la température

Cette dissociation qui se traduit par une accélération du pouls non en rapport avec l'augmentation de la température, est très caractéristique de cette affection et l'un des signes les plus fidèles.

Ce signe a été retrouvé chez 62 de nos malades, soit 80 %.

c) L'atteinte myocardique :

Elle a été rare et modérée dans notre série, et n'a concerné que 3 malades, soit 4 % de la totalité.

Cette atteinte s'est traduite cliniquement par un assourdissement des bruits du coeur.

C - Le syndrome digestif (cf. tableau VIII).

1/ Les troubles du transit :

Diarrhée et constipation ont été notées dans des pro-

ETAT
syndrome digestif

	NOMBRE	POURCENT.
Météorisme Abdominal	10	13
F.I.G	39	50,7
Diarrheé	24	31,2
Constipation	25	35
Transit Normal	27	33,83
Langue Saburrale	36	51,25

Tableau VIII

portions à peu près égales.

La diarrhée, faite de selles liquides, fétides, de couleur ôcre, qui est un signe classiquement caractéristique de cette période, n'a été retrouvée que dans 31,2 % des cas.

La constipation, qui est en principe caractéristique de la période de début, a été singulièrement plus fréquente dans la phase d'état où elle a été retrouvée dans 32,5 % des cas.

Dans 36 % des cas, le transit était absolument normal.

2/ La langue saburrale :

Dans près de 50 % des cas, l'examen buccal a montré une langue saburrale.

3/ Le météorisme abdominal :

Chez IO de nos malades, l'examen abdominal a révélé un abdomen météorisé, plus ou moins sensible, soit spontanément, soit à la palpation.

4/ La fosse iliaque droite gargouillante :

A la palpation de l'abdomen, nous avons décelé une fosse iliaque droite gargouillante chez un malade sur deux (50,7).

E - Les autres signes associés (cf. tableau IV).

1/ L'angine de Duguet :

ETAT

autres signes

	NOMBRE	POURCENTAGE
Angine de Duguet	9	11,5
Syndrome Hemmoragique	8	10,4
Râles Pulmonaires	10	13
Arthralgies	13	16,9
Subictère	1	(1,3)

Tableau IX

L'examen systématique de la gorge, dans tous les cas où la fièvre typhoïde a été fortement suspectée dès le début, a révélé chez 9 sujets seulement (soit II,5 % des cas) des ulcérations du voile ; par contre, l'angine rouge a été souvent rencontrée.

2/ Le syndrome hémorragique :

Ce syndrome, rencontré chez 8 malades, se répartit ainsi :

- 2 gingivorragies ;
- 2 rectorragies ;
- 2 épistaxis ;
- 2 cas de purpura pétéchial.

3/ Les signes bronchopulmonaires :

L'auscultation pulmonaire a révélé l'existence de râles bronchiques chez IO malades.

4/ Les arthralgies :

Dans I3 cas, l'association à l'hyperthermie de polyarthralgies et de myalgies a donné à ces fièvres typhoïde un aspect pseudo-grippal.

5/ Le subictère :

Un seul cas de subictère a été noté dans notre série. Coriel, dans sa thèse sur 433 cas de fièvre typhoïde, dénombrait I4 cas avec ictère plus ou moins marqué.

EVOLUTION CLINIQUE :

La fièvre est l'élément le plus important de l'évolution dans notre série.

L'évolution de la splénomégalie et du tuphos n'a pas toujours été retrouvée dans les dossiers.

A - La fièvre :

Dans tous les cas, la température a été d'abord prise toutes les trois heures jusqu'à l'apyrexie franche, puis deux fois par jour jusqu'à la sortie du malade.

L'étude du profil thermique pendant toute la durée de l'hospitalisation nous permet de déterminer le moment de la défervescence thermique, et l'apyrexie.

1/ La défervescence thermique (cf. tableau X).

Cette défervescence s'est amorcée, dans les deux tiers des cas (52 cas), au cours des quatre premiers jours du traitement :

- dans 28 cas, le deuxième jour ;
- dans 15 cas, le troisième jour ;
- dans 9 cas, le quatrième jour.

Pour 8 de nos malades, la courbe thermique a été oscillante pendant plusieurs jours, et le moment de la défervescence a été difficile à préciser.

Par ailleurs, 6 malades étaient apyrétiques dès leur admission dans le service.

VOLUTION : Défervescence Thermique

	NOMBRE	POURCENT.
Apyrexie à l'entrée	6	7,8
2ème Jour	28	38
3ème Jour	15	19,5
4ème Jour	9	11,7
5ème Jour	1	1,3
6ème Jour	2	2,6
7ème Jour	0	0
8ème Jour	4	5,2
> 8ème Jour	3	3,9
Difficilement Appréciables	8	10,4

Tableau X

Cette défervescence est comparable à celle retrouvée par Coriel chez 433 malades traités par chloramphénicol.

2/ L'apyrexie (cf. tableau XI).

- 46 malades (soit 61 %) étaient apyrétiques au huitième jour du traitement par BACTRIM. Coriel, au huitième jour du traitement par chloramphénicol, pour 433 malades note l'apyrexie pour 76 % des sujets.

- pour 23 autres, l'apyrexie franche n'a été obtenue qu'après le huitième jour.

- 7 malades sont restés longtemps subfébriles.

B - La splénomégalie :

Son évolution n'a pas été retrouvée dans les dossiers des malades. Ce qui nous empêche de préciser à quel moment ce signe a disparu.

Cependant, à la veille de leur sortie de l'hopital, 5 malades présentaient encore une splénomégalie modérée.

C - Le tuphos :

Dans tous les cas, ce trouble a disparu dès les premiers jours du traitement.

Cette analyse clinique nous montre qu'il s'agissait de 75 cas de formes communes de fièvre typhoïde. Dans tous les

EVOLUTION : Apyrexie

	NOMBRE	POURCENT.
Apyrexie au 1er Jour		
2ème Jour	4	5,2
3ème Jour	5	6,5
4ème Jour	7	9,1
5ème Jour	6	7,8
6ème Jour	7	9,1
7ème Jour	5	6,5
8ème Jour	12	15,6
> 8ème Jour	23	30
Difficilement appréciables	7	9,1

Tableau XI

traitement a été entrepris aussitôt les prélèvements pour confirmation biologique effectués.

[illegible] BILAN BIOLOGIQUE

I - [illegible] D'ORIENTATION

II - [illegible] DE CERTITUDE :

A - Matériel et Méthodes

B - Résultats

III - [illegible] LA SENSIBILITE DU G R B :

A - Matériel et Méthodes

B - Résultats

C - Discussion

D - Conclusions

[illegible] BIOLOGIQUE

I - [illegible] D'ORIENTATION :

L'hemogramme constitue l'examen d'orientation essentiel vers le diagnostic de fièvre typhoïde.

Classiquement, la formule-numération blanche montre une leucopénie avec granulopénie.

Nous avons retrouvé cette leucopénie (avec un nombre de globules blancs inférieur à 6000 par mm3) dans II cas avec comme chiffre le plus bas 2500 globules blancs dont 58 % de polynucléaires neutrophiles, avant tout traitement (cf. tableau XI).

Dans 26 cas (soit 34,5 %) il y avait une normocytose (nous considérons comme normal un taux de globules blancs compris entre 6000 et 8000).

Dans 39 cas (soit plus de 50 % de la totalité), on observait une hyperleucocytose, le plus souvent modérée, avec

HEMOGRAMME.

	NOMBRE	POURCENT.
Leucopenie (GB < 6000)	11	15
Normocytose (6000 ≤ GB ≤ 8000)	26	34,5
Hyperleucocytose (GB > 8000)	39	51,5

Tableau XII

cependant, dans I8 cas, une hyperleucocytose supérieure à I2000 (le chiffre extrême ayant été de 28800).

[illegible] DE CERTITUDE : Diagnostic Microbiologique

A - Matériel et méthodes :

Les selles et le sang des 76 malades hospitalisés à la Clinique des Maladies Infectieuses d'El-Kettar - dans le service du professeur A. Aït-Khaled - ont été examinés.

1/ Techniques de la coproculture :

Elles ont été effectuées selon deux méthodes : d'une part, les méthodes décrites par Le Minor (II), d'autres part, les méthodes empruntées à Buttiaux (I2), Shapton (I3), Gillet (I4), Edwards et Ewing (I5), auxquelles Mered a apporté quelques modifications (I6) (cf. tableau XV).

a) Prélèvement des échantillons :

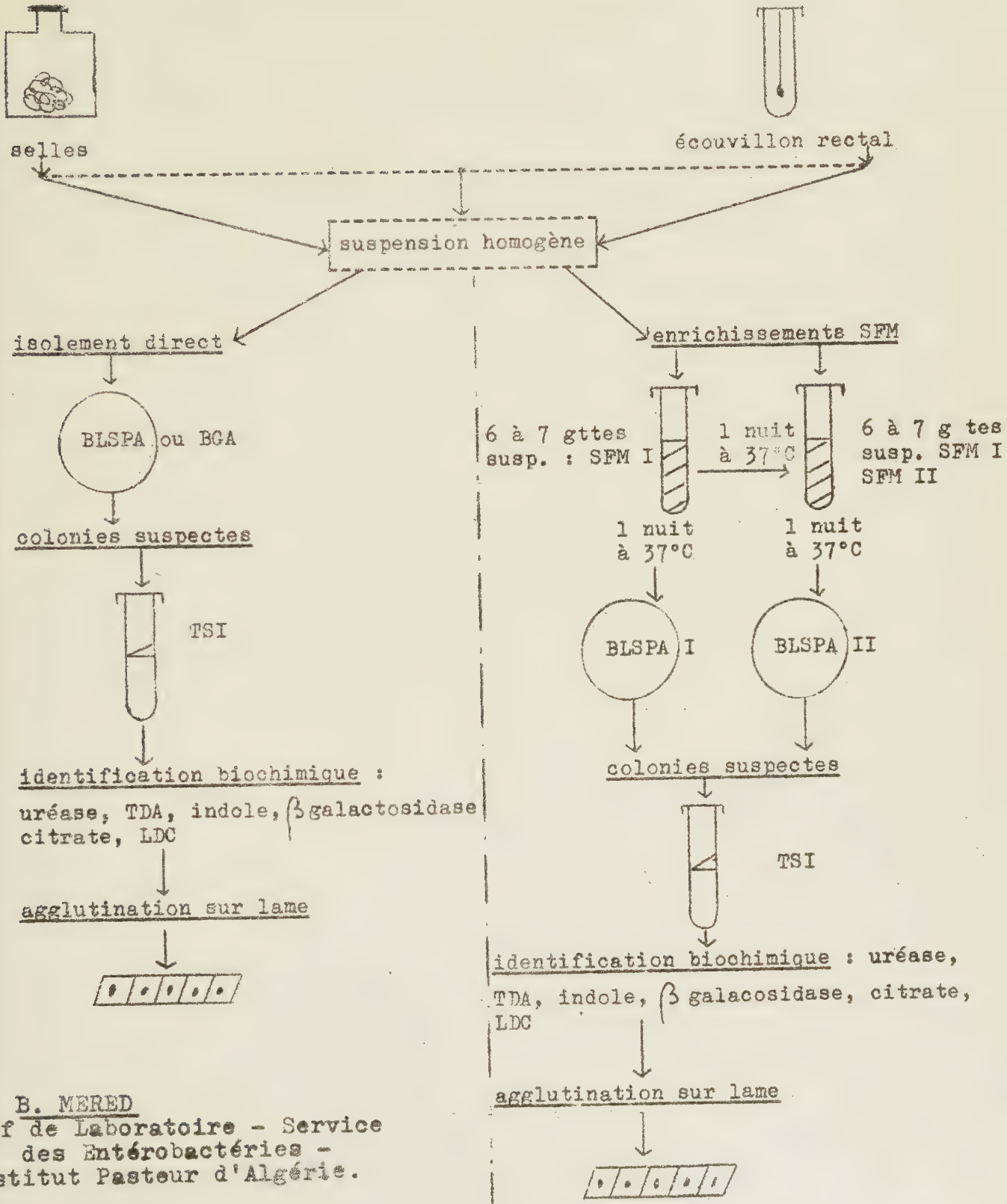
Les selles sont prélevées dans des pots en plastique ou des tubes à essais stériles, au moyen d'un instrument stérile (spatule-langue). Des prélèvements ont été parfois effectués par écouvillonnage rectal utilisant un écouvillon de coton hydrophile trempé dans un milieu de transport pour entérobactéries.

b) Homogénéïsation :

Les selles sont mises en suspension dans trois à cinq parties d'eau physiologique et homogénéïsées au moyen d

DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE DES SALMONELLA

Schéma général d'une coproculture



ar B. MERED
hef de Laboratoire - Service
des Entérobactéries -
nstitut Pasteur d'Algérie.

Tableau XV

billes de verre dans le cas des prélèvements en pot de plastique, et à l'aide d'un homogénéïsateur type Wortex dans le cas des selles reçues en tubes à essais ou en écouvillons.

c) Isolements directs:

Ils sont pratiqués sur gélose au vert brillant - lactose-saccharose-rouge de phénol ou B LSPA (I7) additionnée de 0,2 % de désoxycholate de sodium, en vue d'inhiber l'envahissement par le protéus.

d) Enrichissements :

- premier enrichissement : I à 2 ml de la suspension de selles homogènes sont ensemencés dans le milieu suivant, répartis à raison de I5 à 20 ml en tubes de 22x220 : bouillon tamponné au sélénite acide de sodium ou SFM (I8).

Le milieu ensemencé est incubé à 37°C pendant I6 à I8 heures.

- deuxième enrichissement : 3 à 5 gouttes du milieu du premier enrichissement sont ensemencées dans du milieu SFM distribué en tubes de I6xI60, à raison de 7 ml environ par tube.

e) Isolement :

Après I6 à I8 heures d'incubation à 37°C, un isolement, à partir du milieu SFM du premier et du deuxième enrichissements, est réalisé sur BLSPA.

f) Identification biochimique :

3 à 5 colonies suspectes, prélevées sur boîtes de

BLSPA, sont repiquées sur gélose TSI Difco (Triple-Sugar-Iron-Agar) ; le nombre de colonies étudiées peut ainsi atteindre 20 à 30 par coproculture. A partir des cultures obtenues sur gélose TSI, après incubation à 37°C pendant 16 à 18 heures, il est procédé à la recherche systématique des caractères biochimiques essentiels permettant l'identification du genre Salmonella : uréase, tryptophane désaminase (TDI), béta galactosidase (O PG), lysine décarboxylase (LDC).

g) La détermination de la structure antigénique des souches a été effectuée par le Centre de référence des Salmonella de l'Institut Pasteur d'Algérie, en collaboration avec le Centre International.

Les différentes étapes de la recherche des salmonella chez les malades sont résumées dans le tableau IV.

2/ Technique de l'hémoculture :

A la méthode classique à partir du sang total, ensemencé sur bouillon nutritif citraté, nous avons préféré la "Clot Culture" ou Culture sur Caillot.

La "Clot Culture" est effectuée à partir du sang coagulé (le sang est prélevé stérilement dans un tube ne contenant pas d'anticoagulant) ; le caillot, séparé du sérum, et, par là même, des éventuelles substances inhibitrices qu'il contient, est mis en culture sur milieu au sélénite acide de sodium(S I).

Après incubation à 37°C, les flacons présentant une culture positive sont examinés. L'isolement et l'identification des germes se font selon les mêmes techniques que celles utilisées pour la coproculture.

Les avantages du "caillot" résident dans le fait que:

- la fréquence de l'isolement des germes est supérieure à celle de la technique classique ;
- en outre, le sérum retiré permettra de pratiquer un sérodiagnostic de Widal.

3/ <u>Le sérodiagnostic</u> :

Le sérodiagnostic de Widal et Félix est la recherche des agglutinines anti O et anti H de Salmonella dans le sérum des malades.

Des dilutions croissantes de sérum sont mises en présence des suspensions O et H de salmonella typhi. Les tubes sont laissés deux heures à 37°C pour la lecture des agglutinations H, puis dix huit heures pour la lecture des agglutinations O.

B - <u>Résultats</u> : cf. tableau XIII.

- 157 coprocultures ont été pratiquées chez les 76 malades de notre série ;
- 183 prélèvements de sang provenant des 76 malades ont été bactériologiquement analysés ;

TYPHOIDES DIAGNOTIQUEES PAR HEMOCULTURE COPROCULTURE ET SERO-DIAGNOSTIC

	NOMBRE DE MALADES EXAMINES	NOMBRE D'EXAMENS PRATIQUES	NOMBRE DE MALADES POSITIFS	POURCENTAGE DE MALADES POSITIFS
HEMOCULTURE	76	183	36	45,57 %
COPROCUL-TURE	76	157	26	32,91%
SERODIAGNO-STIC	76	168	76	100%

Tableau XIII

- 168 prélèvements de sérum provenant des 78 malades ont été testés.

Le tableau XIII indique la fréquence globale des fièvres typhoïdes diagnostiquées par l'hémoculture, la coproculture et le sérodiagnostic.

1/ L'hémoculture :

Elle a été positive dans près de la moitié des cas (36 malades, soit 45,5 % de la totalité).

2/ La coproculture :

Elle a permis d'isoler le bacille d'Eberth chez 26 malades, soit dans 32 % des cas.

3/ Le sérodiagnostic :

Tous nos malades ont présenté un sérodiagnostic significatif des fièvres typhoïdes, c'est-à-dire une agglutination des suspensions standards TO au 1/400 et TH au 1/200 ; ces titres ayant été retenus par suite de la forte endémicité à salmonella que connait l'Algérois actuellement.

C - Evolution de la présence du bacille d'Eberth dans le sang et dans les selles des malades : cf. tableau XIV.

1/ Germe isolé dans le sang :

La confirmation par hémoculture a été possible chez

D'EBERTH DANS LE SANG ET DANS LES SELLES DE MALADES A HEMOCULTURES ET COPROCULTURES POSITIVES

	HEMOCUCTURE		COPROCULTURE	
	NOMBRE	POURCEN.s	NOMBRE	POURCEN.s
1er EXAMEN	28	77,78%	23	88,46%
1er et 2e EXAMEN	6	16,67%	3	11,54%
1er 2e et 3e EXAMEN	2	5,55%	0	
1 2 3 et 4 EXAMEN	0		0	
TOTAL	36		26	

Tableau XIV

44 malades de notre série.

- Chez 28 malades (soit dans 77,7 % des cas où le germe a été isolé), l'hémoculture n'a été positive que lors de la première analyse.

- Chez 6 malades, l'hémoculture a été positive au premier et au deuxième examens.

- 2 malades seulement (soit plus de 5 % de la totalité) ont présenté une hémoculture positive à 3 examens successifs.

- Au quatrième examen, toutes les hémocultures étaient stériles.

2/ Germe isolé dans les selles :

Les coprocultures ont été positives chez 26 malades

Dans la grande majorité des cas (88,46 %), la coproculture n'a permis d'isoler le germe qu'au premier examen.

Seuls 3 malades présentaient une coproculture encore positive lors du deuxième examen, c'est-à-dire après trois jours de traitement.

Aucun malade n'a présenté de coproculture positive au delà du troisième jour de traitement.

Ainsi donc, tous les malades ont eu leur fièvre typhoïde confirmée par le sérodiagnostic ;

l'hémoculture a été positive chez 36

malades, soit dans 45 % de la totalité de nos cas ;

- la coproculture a été positive chez le tiers de nos malades.

III - ETUDE DE LA SENSIBILITE DES SALMONELLA TYPHI AU BACTRIM

A - Matériel et méthodes :

1/ Matériel :

Nous avons travaillé sur 44 malades. Il a cependant été pratiqué 65 antibiogrammes, car certaines de ces souches ont été isolées en même temps de l'hémoculture et de la coproculture. Cela nous a permis de tenir compte des variations qui pouvaient exister entre les tests pratiqués sur deux souches probablement identiques et isolées chez un même malade, l'une par hémoculture et l'autre par coproculture.

2/ Méthodes :

La sensibilité aux antibiotiques a été effectuée selon deux méthodes : la méthode par dilution et la méthode par diffusion.

a) Méthode par dilution :

Le principe de cette méthode est le suivant :

- les méthodes de dilution en milieu solide consis-

tent à incorporer l'antibiotique au milieu, à l'ensemencer et à faire ensuite directement la première concentration qui inhibe complètement la croissance du germe.

- Comme milieu, nous avons utilisé le Mûller-Hinton (DIFCO) additionné de 5 % de sang de cheval hémolysé.

- Dans chaque boîte de Petri, nous avons incorporé 2ml d'antibiotique à I8 ml du milieu, cette double préparation devant se pratiquer obligatoirement sur une surface nivelée.

Sur ces milieux gélosés, nous avons utilisé une dilution de germes qui a été ajustée de façon à obtenir des colonies très serrées mais non un film uniforme. Une dilution au 1/1000 d'une culture de vingt quatre heures a été réalisée. Une numération de cet inoculum a été faite en étalant sur une boîte de Petri contenant du Müller-Hinton avec sang 0,I ml d'une dilution au 1/100000 ainsi que 0,I ml d'une dilution au 1/[illegible] même inoculum. Sur toutes les salmonella typhi que nous avons testées, des inoculi d'environ 10^8 germes par millilitre ont été obtenus chaque fois.

L'ensemencement a été fait sur chaque boîte de la gamme et sur une boîte témoin sans antibiotique, sous forme d'une strie de 5 cm de long. Cette strie a été pratiquée avec une anse de Pasteur calibrée coupée net à la lime et dont l'extrémité a été rodée à la flamme de façon à réduire l'orifice

à 5/10 mm environ. Cette pipette coudée à 125°C à 1 cm de l'extrémité a été utilisée pour faire de multiples stries sur la gélose. Nous avons ainsi tester par cette méthode 6 5 souches à raison de 5 souches par boîte.

- Pour réaliser nos gammes d'antibiotiques, nous sommes partis de solutions mères très simples dont le titre [illegible] gamma par mililitre. Par cette méthode, nous avons étudié la sensibilité des salmonella typhi au BACTRIM.

- Après vingt quatre heures et quarante huit heures d'incubation à l'étuve à 37°C, nous avons noté la première concentration d'antibiotique qui inhibe complètement la croissance du germe : c'est la concentration minima inhibitrice ou C.M.I.

- Nous avons appliqué l'interprétation donnée par Pechère. Toutes les souches ayant une C.M.I inférieur à 2 gamma ont été considérées comme sensibles.

b) <u>Méthode par diffusion</u> :

Le principe de cette méthode est le suivant :

On dispose sur la gélose ensemencée d'une boîte de Petri des disques de papiers de couleurs différentes. Ces disques ont été préalablement imprégnés avec des solutions de divers antibiotiques, et séchés. La diffusion détermine dans la la gélose des concentrations décroissantes d'antibiotiques.

Après culture, chaque disque est entouré d'une zone circulaire où la bactérie n'a pas poussé. Le diamètre de cette zone d'inhibition permet d'apprécier la sensibilité du germe.

- Utilisé seul pour tester le chloramphénicol et l'ampicilline, le milieu de Müller-Hinton a été additionné de sang hémolysé de cheval (5 %) lors de l'étude de la sensibilité du germe au BACTRIM. Coulé en boîte de Petri sur une surface plane, il a été avant utilisation testé une nuit à 37° et stocké en chambre froide à +4°C.

- Les milieux ont été inondés avec 2 à 3 ml d'une suspension de vingt quatre heures diluée au 1/1000. La boîte de Petri est inclinée dans tous les sens. L'opération a été répétée trois fois afin d'en imbiber toute la surface. L'excès de liquide a été rejeté en utilisant une pipette boule. La gélose a été séchée, ouverte, à l'étuve à 37°C pendant 15 minutes. Les disques d'antibiotiques à tester ont été ensuite disposés sur la gélose. La prédiffusion à la température du laboratoire a été de une heure.

- Les antibiotiques étudiés ont été les suivants :

. Bactrim

. Ampicilline

. Chloramphénicol

- Pour chaque antibiotique, on a mesuré au bout de

vingt quatre et quarante huit heures le diamètre de la zone d'inhibition avec un pied à coulisse appliqué légèrement au dessus de la gélose. Ce diamètre a été reporté sur l'échelle de concordance établie par l'Institut Pasteur de Paris : la C.M.I a pu être ainsi facilement déterminée par la mesure du diamètre d'inhibition ; l'interprétation basée sur ce principe est variable suivant l'antibiotique.

F - Résultats :

1/ Avec la technique de dilution, nous avons obtenu : (cf. tableaux XVII, XVIII, XIX et XX).

a) Si la lecture est faite au bout de vingt quatre heures (cf. tableaux XVII et XVIII) :

. 32 souches ont une C.M.I de 0,25 gamma, soit 49,2 % ;

. 25 souches ont une C.M.I de 0,5 gamma, soi 38,4 ;

. . 8 souches ont une C.M.I de 1 .

b) Si la lecture est faite au bout de quarante huit heures : (cf. tableaux XiX et XX).

. I3 souches ont une C.M.I de 0,25 gamma, soit 20 % ;

. 28 souches ont une C.M.I de 0,5 gamma, soit 43 % ;

. 24 souches ont une C.M.I de

SENSIBILITE

RESULTATS OBTENUS PAR DILUTION EN 24 heures

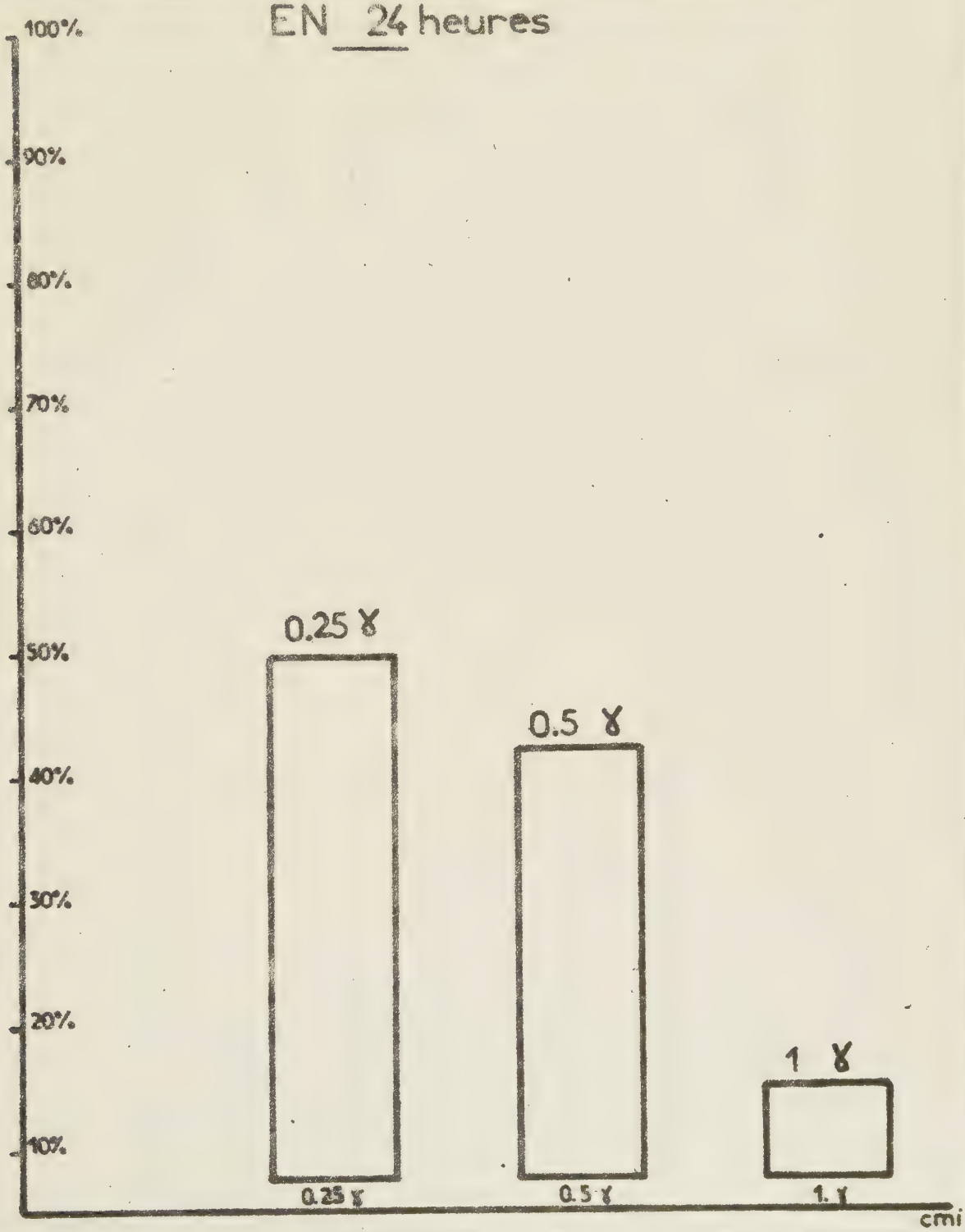
C.M.I. DES SOUCHES	NOMBRE	POURCENTAGE
0.25 γ	32	49,2%
0.5 γ	25	38,4%
1 γ	8	12,2%

Tableau XVII

SENSIBILITE

RESULTATS OBTENUS PAR DILUTION

EN 24 heures



SENSIBILITE

RESULTATS OBTENUS PAR DILUTION

EN 48 heures

CMI SOUCHES	NOMBRE	POURCENTAGE
0,25 ~~δ~~	13	20 %
0,5 ~~δ~~	23	43 %
1 ~~δ~~	24	36,9 %

Tableau XIX

SENSIBILITE

RESULTATS OBTENUS PAR DILUTION

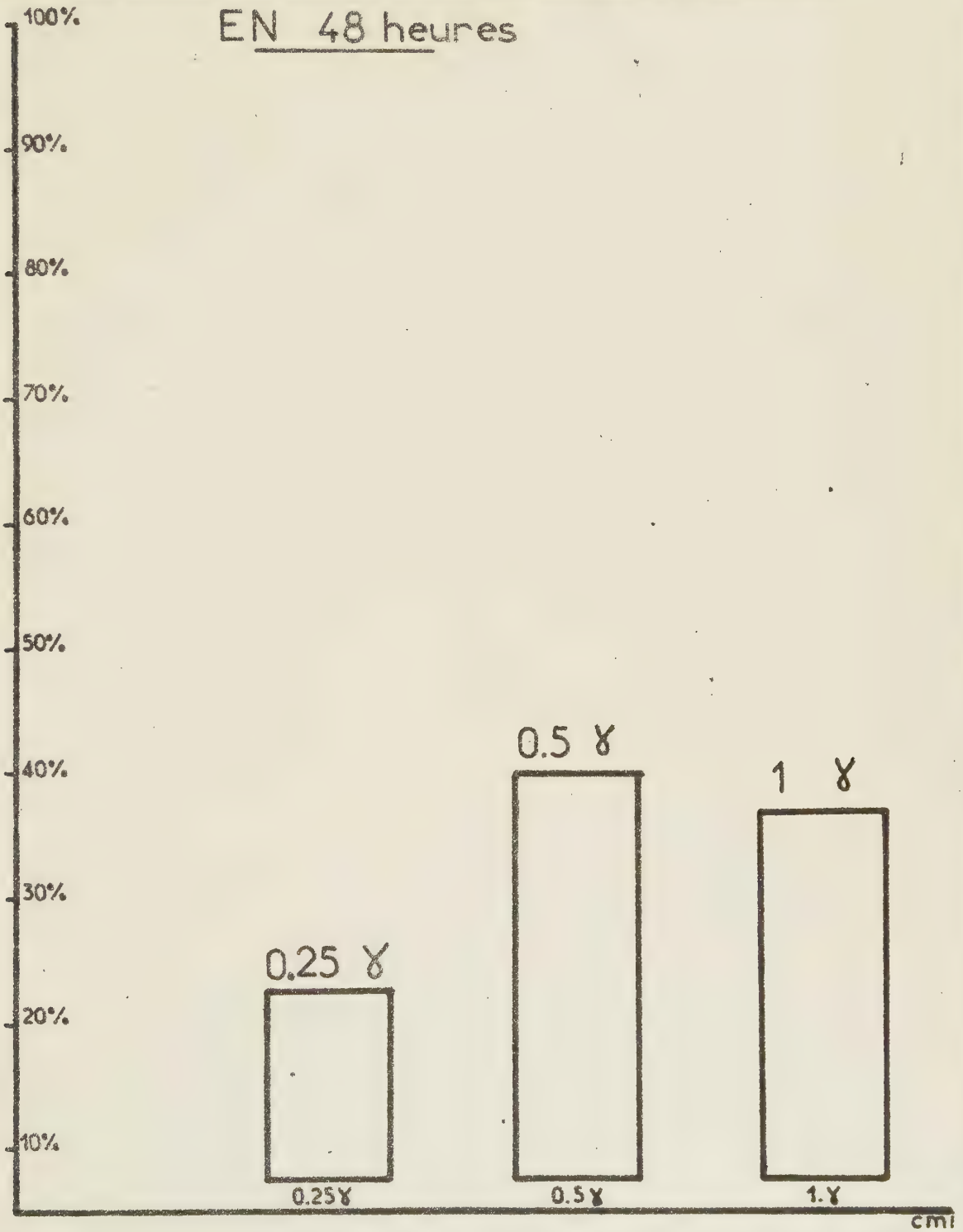


Tableau XX

[illegible], soit 35,9 %.

Ce phénomène est dû au fait que certaines colonies invisibles en vingt quatre heures ont le temps d'apparaître en quarante huit heures. Nous avons vérifié qu'il s'agissait bien de salmonella typhi. Elles ont la particularité d'avoir un [illegible] inférieur à la normale.

Aucune modification de la C.M.I n'a été observé en soixante douze heures, mais, par contre, les petites colonies ont augmenté de taille.

2/ Avec la technique de diffusion, nous avons [illegible] (cf. tableaux XXI et XII).

. 65 souches sensibles au Bactrim soit 100 % :

. 56 souches sensibles au chloramphénicol, soit 86,2 % ; et 9 souches limites, soit 13,8 % ;

. 63 souches sensibles à l'ampicilline, soit 97 %, et 2 souches limites, soit 3 %.

C - Discussion :

Nous remarquons donc que toutes les souches de salmonella typhi testées sont sensibles au Bactrim quelle que soit la méthode.

Par ailleurs, il semblerait exister une corrélation

SENSIBILITE

RESULTATS OBTENUS PAR DIFFUSION

	TAUX SOUCHES SENSIBLES %	TAUX SOUCHES LIMITES %
BACTRIM	100	0
CHLORAM_ _PHENICOL	86,2	13,8
AMRICILLINE	89,7	0,3

Tableau XXI

SENSIBILITE

Résultats obtenus par DIFFUSION

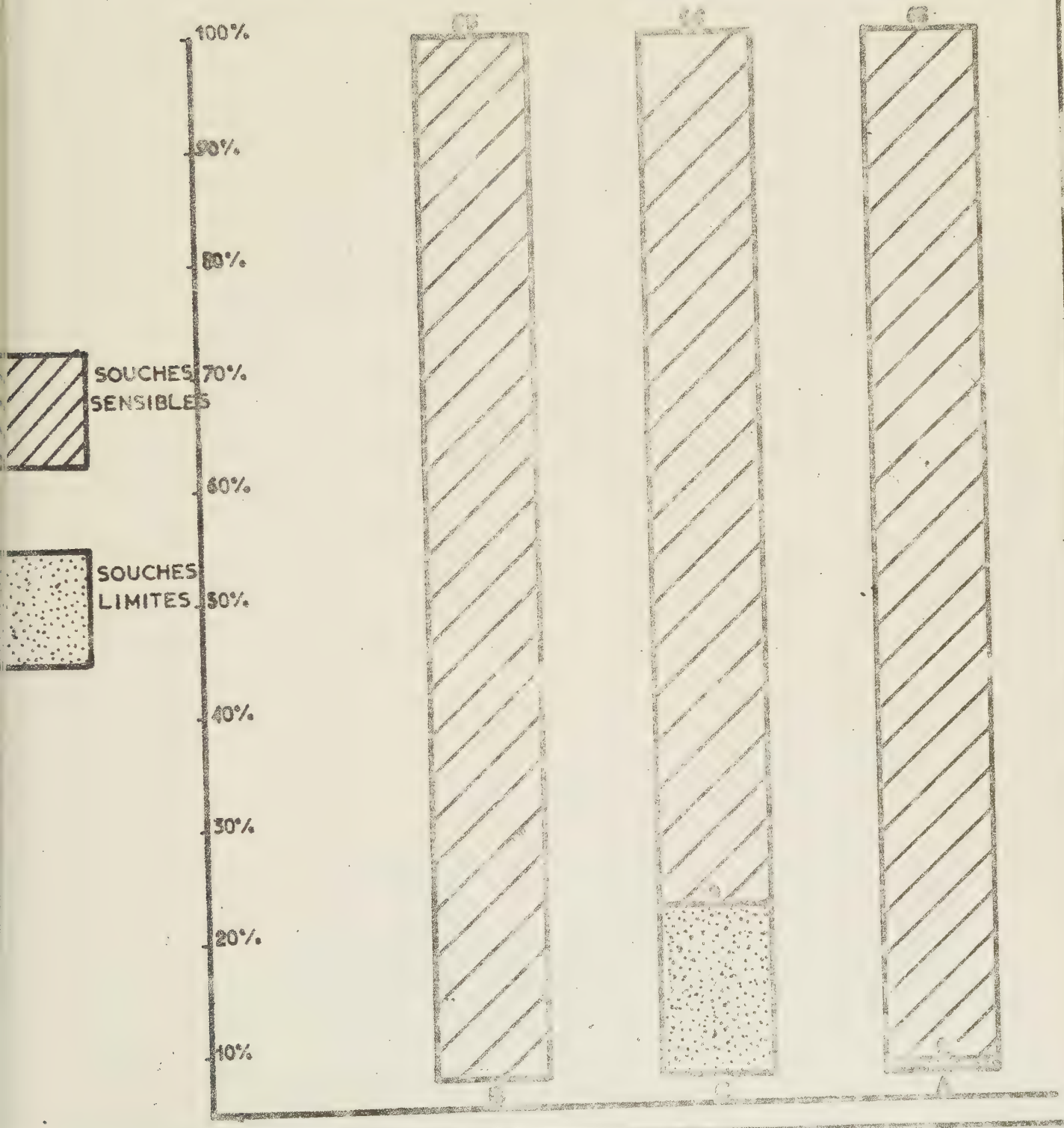


Tableau III

entre les diamètres d'inhibition et les C.M.I. (cf. tableau XVI) ; bien que les proportions de triméthoprime et de sulfaméthoxazole aient été différentes dans les deux techniques employées : les disques contiennent 23,75 gamma de sulfaméthoxazole et I,25 gamma de triméthoprime (soit I proportion pour 20) ; pour la technique de dilution en milieu gélosé, nous avons adopté la proportion de I pour 5, proportion utilisée pour les comprimés thérapeutiques.

En effet,-pour une C.M.I de 0,25 gamma :-27,6 % des souches ont un diamètre compris entre 26 et 30 mm ;
-I3,8 % ont un diamètre supérieur à 30 mm.

-pour une C.M.I de 0,5 gamma :-26,I % des souches ont un diamètre compris entre 26 et 30 mm, et seules 0,3 % ont un diamètre supérieur à 30 mm.

-quant aux souches ayant une C.M.I de I gamma : les résultats obtenus sont peu significatifs ; car un trop petit nombre de souches a une telle C.M.I.

I - Conclusions :

Nous pouvons en déduire que pour salmonella typhi la technique des disques est suffisante, mais, en cas d'anomalie, la méthode de dilution doit être adoptée car elle est plus précise et se rapproche des conditions réalisées in vivo, du moins en ce qui concerne les proportions de triméthoprime

RELATION EXISTANT ENTRE . DIAMETRES ET C.M.I.

C.M.I	Diamétres de 20 à 25 mm		Diamétres de 26à 30 mm		Diamétres Superieurs à 30mm	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
0,25 γ	5	0,7 %	18	27,6%	9	13,8%
0,5 γ	6	0,9%	17	26,1%	2	0,3%
1 γ	4	0,6 %	4	0,6%	—	—

Tableau XXI

pri[illegible] sulfométhoxazole utilisées.

B I L A N   T H E R A P E U T I Q U E

I - LA POSOLOGIE -

II - LA DUREE DU TRAITEMENT -

III - LA TOLERANCE DU [illegible]AUTRIL -

P L A N T H E R A P E U T I Q U E

Le traitement, dans notre série, a comporté du BACTRIM seul.

I - LA POSOLOGIE : (cf. tableau XLI).

La dose habituelle a été de :

- 2 ou 3 comprimés par jour chez l'enfant, selon l'âge ;
- 4 comprimés par jour chez l'adolescent et chez l'adulte ;
- toutefois, une erreur de posologie a concerné un adulte qui a reçu 6 comprimés par jour en 3 prises pendant vingt et un jours.

II - LA DUREE DU TRAITEMENT :(cf. tableau XLIV).

La durée moyenne du traitement a été de vingt et un

POSOLOGIE

	NOMBRE	POURCENTAGE	NOMBRE	POURCENTAGE
2 Comprimés	-	-	3	3,9
3 Comprimés	-	-	6	7,8
4 Comprimés	54	70	13	15,6
6 Comprimés	1	(1,3)	0	

Tableau XXV

DUREE

NOMBRE de JOURS	NOMBRE de MALADES	POURCENTAGE
< 18 JOURS	8	10,5
18 JOURS	8	10,5
19 JOURS	4	5,2
20 JOURS	10	13
21 JOURS	21	27,5
> 21 JOURS	25	32,5

Tableau XXIV

jours; il nous faut signaler un cas où le traitement a duré 46 jours, le malade ayant présenté parallèlement à la fièvre typhoïde une pneumopathie.

III - LA TOLERANCE DU BACTRIM :

La tolérance au produit a été, dans notre série, excellente :

- Nous n'avons pas observé de réactions allergiques dans notre série ; pour tout médicament contenant des sulfamides, ces réactions allergiques sont prévisibles ; elles ont été signalées par certains auteurs ; pour notre part nous l'avons observé chez un malade hospitalisé et traité pour B[illegible] pour pneumopathie.

- Nous avons recherché une éventuelle atteinte hématologique ; Destaing, en effet, après Paulley, Evans et Mohan, a récemment rapporté un cas d'agranulocytose liée non à une aplasie médullaire, mais à un blocage de maturation post-myélocytaire ; il s'agit donc d'agranulocytose à moelle riche, et non consécutive à l'aplasie médullaire ; l'arrêt simple du traitement entraine une guérison totale ; pour notre part, nous n'avons pu retenir que 3 cas de leucopénie avec neutropénie apparue au cours du traitement. Certains auteurs ont pensé pouvoir rattacher ces accidents hématologiques soit à la dose quotidienne élevée de [illegible], soit à la dose totale, c'est-à-dire à une posologie prolongée.

Chez le malade ayant reçu 6 comprimés par jour pendant vingt et un jour, le nombre de globules blancs qui était de 78[illegible] par mm dont 58 de polynucléaires neutrophiles, est passé à 6600 avec 23 de polynucléaires neutrophiles ;

Chez le malade ayant reçu 4 comprimés par jour pendant [illegible] jours, les formules blanches répétées montraient une normocytose.

C O N C L U S I O N S

76 malades atteints de fièvre typhoïde à bacille d'Eberth, hospitalisés dans le service du Professeur A. AIT-[illegible] - Clinique des Maladies Infectieuses - C.H.U d'El-Kettar - au cours de l année I97I, ont été traités par BACTRIM, nouvelle médication antibactérienne, associant un sulfamide demi retard - le sulfaméthoxazole - et un antifolinique - le triméthoprime -.

Il nous faut préciser que ces 76 malades sont cliniquement des formes communes de l'affection ; elles sont loin de représenter le total des fièvres typhoïdes hospitalisées dans le service au cours de l'année I97I, qui est de trois cents cas.

De cette analyse se dégagent certaines conclusions, surtout biologiques et thérapeutiques.

1) Sur le plan biologique :

a) Si le sérodiagnostic reste encore l'examen biologique le plus fidèle, l'hémoculture a cependant permis le diagnostic de près de la moitié des cas ; la coproculture est un peu moins fidèle et n'a permis le diagnostic de l'affection que chez le tiers des malades de notre série.

Ces examens étant pratiqués à l'Institut Pasteur d'Algérie, par les méthodes modernes précises, les techniques ne peuvent être mises en cause.

La valeur plus importante du sérodiagnostic dans notre pays est sûrement due au fait que les malades consultent tardivement.

b) Les antibiogrammes pratiqués sur les souches de bacille d'Eberth isolées chez nos malades ont montré que :

- Par la méthode de dilution, les C.M.I ont montré des différences selon que la lecture a été effectuée à la vingt-quatrième heure ou à la qua-

vingt-huitième heure ; au delà de la 48 ème heure, les résultats de lecture sont inchangés.

Quoi qu'il en soit, toutes les souches ont une C.M.I inférieure ou égale à I gamma à la lecture de vingt quatre ou de quarante huit heures.

- Par la méthode de diffusion, l'antibiogramme comparé a montré une sensibilité de toutes les souches au B ACTRIM, alors que 13,6 % des souches présentaient une sensibilité limite au chloramphénicol, et 0,3 % des souches une sensibilité limite à l'ampicilline.

- Il se bl[illegible] exister une corrélation entre le diamètre d'inhibition par la méthode de la diffusion et les C.M.I déterminées par la méthode de dilution. C'est dire que, dans la pratique, la tehnique des disques est suffisante. Cependant, la méthode de dilution est plus précise et se rapproche des conditions réalisées in vivo, du moins en ce qui concerne les proportions de triméthoprime et de sulfaméthoxazole utilisées.

2/ <u>sur le plan thérapeutique</u> :

a) Le médicament se présente uniquement sous forme de comprimés. Il ne peut donc être administré que chez le malade où la thérapeutique par voie orale est possible.

b) La posologie habituelle a été de :

-

- 2 ou 3 comprimés par jour chez l'enfant, selon l'âge ;

- 4 comprimés par jour chez l'adolescent et chez l'adulte.

c) La tolérance du produit a été excellente dans notre série.

Il ne faut cependant pas méconnaître certains incidents thérapeutiques possible :

- d'abord et surtout, une atteinte hématologique, à type d'agranulocytose. Il s'agit d'une agranulocytose liée non à l'aplasie médullaire mais à un blocage de maturation post myelocytaire, donc d'une agranulocytose à moelle riche.

- par ailleurs, des réactions allergiques ont été signalées par certains auteurs ; nous n'en avons pas observées chez les malades de notre série, mais nous les avons rencontrées chez un malade traité par [illegible] pour pneumopathie.

Au terme de ce travail, le BACTRIM nous paraît être un excellent médicament dans les formes communes des fièvres typhoïdes.

B I B L I O G R A P H I E

(1) M. JARON et Coll. : Sur l'antibiothérapie de la Fièvre Typhoïde. Commentaire de 90 cas traités par thiamphénicol - Presse Médicale - 74, N° 4, 22-I-66 - pp. 151-156.

(2) M. J.NION. Traitement des fièvres typhoïdes - Revue du Praticien - 21 mars 1964 - p. 1101.

(3-4) Encyclopédie Médico-chirurgicale : traitement des fièvres typhoïdes.

(5) [illegible] (2).

(6) H. MOREL : De la fièvre typhoïde - A propos de 433 cas observés de 1968 à 1970 dans un service de Maladies Infectieuses du C.H.U. d' l-Kettar. p. 166.

(7) [illegible] Traitement des fièvres typhoïdes -

(9) J. PROTHIER : Les cahiers du collège de médecine des hôpitaux de Paris - 10 ème année - N°2 - février 1969 - p. 77.

(10) F. DUSTRING, J. VILLAND et Coll.: Ann. méd. interne, février 72 - " Agranulocytose transitoire au cours d'un traitement par sulfaméthoxazole-triméthoprime" - pp. 129-134.

(11) LE MINOR : Le diagnostic de laboratoire des entérobactéries. 3ème édition de la Tourelle, Saint-Mandé.

(12) R. [illegible] : Manuel des techniques bactériologiques. Editions Médicales Flammarion, 1966.

(13) D.A SHARTON and GOULD : Isolation méthods for microbiologists. Technical series N° 3. Academic Press, London-New York, 1969.

(14) R.R. GILLIES and T.C. DODDS : Bacteriology illustrated. 2ème édition 1968. E and S Livingstone Ltd. Edinburgh and London.

(15) R.R. EDWARDS and W.H. EWING : Identification of Enterobacteriaceae. 7 ème édition 1969. Burgess Publishing Company.

(16) B. MERED, M. BENHASSINE et Coll. : "Epidémie à salmonella dien et salmonella typhi murium " dans un service de pédiatrie- Etude bactériologique et épidémiologique. Archives de l'IPA

tome 48, 1970, pp. 41-52.
(17) E.H. KAMPELMACHER : Comparative studies into the isolation of salmonella from minced meat in five laboratories. Zbl. Bakt. Orgsit., I. ORIG, 1967.
(18) ... SHARTON and G.W. GOULD : cf. (13).

T A B L E D E S M A T I E R E S

	PAGE
INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	2
MATERIEL D'ETUDE :	
Les malades	10
Le médicament	11
BILAN STATISTIQUE :	
Age	18
Sexe	20
Mois d'hospitalisation	20
BILAN CLINIQUE :	
Analyse clinique	30
Evolution	46
BILAN BIOLOGIQUE	
Examen d'orientation	52
Examens de certitude	54
. matériel et méthodes	54
. résultats	58
Etude de la sensibilité du germe :	
. matériel et méthodes	63
. résultats	67
. discussion	72
. conclusions	75
BILAN THERAPEUTIQUE :	
Posologie	79
Durée du traitement	79
Tolérance	82
CONCLUSIONS.	84